



⑮ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 199 17 930 A 1**

⑤① Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**C 07 J 1/00**  
A 61 K 31/565

②① Aktenzeichen: 199 17 930.1  
②② Anmeldetag: 15. 4. 1999  
④③ Offenlegungstag: 19. 10. 2000

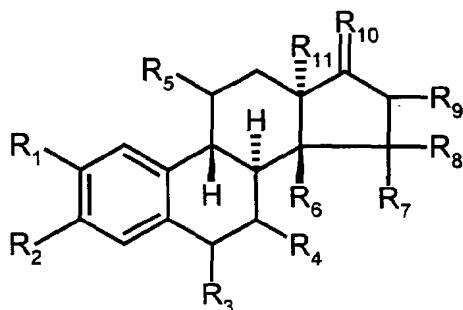
**DE 199 17 930 A 1**

⑦① Anmelder:  
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑦② Erfinder:  
Erfinder wird später genannt werden

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

- ⑤④ Ent-Steroide als selektiv wirksame Estrogene  
⑤⑦ Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen ent-Steroide der allgemeinen Formel I



(I)

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, als pharmazeutische Wirkstoffe, die in vitro eine höhere Affinität an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostate als an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus und in vivo eine präferentielle Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus aufweisen, deren Herstellung, ihre therapeutische Anwendung und pharmazeutischen Darreichungsformen, die die neuen Verbindungen enthalten.

Die Erfindung beschreibt ferner die Verwendung von Steroiden, denen das (8 $\alpha$ -H, 9 $\beta$ -H, 10 $\alpha$ -H, 13 $\alpha$ -H, 14 $\beta$ -H)-Gonan-Gerüst zugrunde liegt, zur Behandlung estrogendefizienter Krankheiten und Zustände.

**DE 199 17 930 A 1**

## Beschreibung

## Feld der Erfindung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Verbindungen als pharmazeutische Wirkstoffe, die in vitro eine höhere Affinität an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata als an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus und in vivo eine präferentielle Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus aufweisen, deren Herstellung, ihre therapeutische Anwendung sowie pharmazeutischen Darreichungsformen, die die neuen Verbindungen enthalten.

Bei den chemischen Verbindungen handelt es sich um neuartige steroidale gewebe selektive Estrogene.

## Hintergrund der Erfindung

Etablierte Estrogentherapien zur Behandlung von hormondefizienzbedingten Beschwerden und die protektive Wirkung von Estrogenen auf Knochen, Gehirn, Gefäß und andere Organsysteme:

Die Effizienz von Estrogenen in der Behandlung von hormondefizienzbedingten Symptomen wie Hitzewallungen, Atrophie von Estrogenzielorganen und Inkontinenz, sowie die erfolgreiche Anwendung von Estrogen-Therapien zur Verhinderung von Knochenmasseverlust bei peri- und postmenopausalen Frauen, ist gut belegt und allgemein akzeptiert (Grady D. et al 1992, Ann Intern Med 117: 1016–1037). Ebenso ist gut dokumentiert, daß die Estrogensatztherapie bei postmenopausalen Frauen oder bei Frauen mit anders bedingter ovarieller Dysfunktion, das Risiko von Herz-Kreislauf-erkrankungen gegenüber nicht estrogenbehandelten Frauen reduziert (Grady et al., loc. cit.).

Neuere Untersuchungen belegen zudem eine protektive Wirkung von Estrogenen gegen neurodegenerative Erkrankungen, wie z. B. Alzheimersche Krankheit (Henderson 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S27–S35; Birge 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S36–S41), eine schützende Wirkung auf Gehirnfunktionen, wie Gedächtnisleistung und Lernfähigkeit (McEwen et al. 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S8–S15; Sherwin 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S21–S26), sowie gegen hormondefizienzbedingte Stimmungsschwankungen (Halbreich 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S16–S20).

Weiterhin hat sich Estrogensatztherapie als effektiv hinsichtlich der Reduktion der Inzidenz von Kolonrektalkarzinom erwiesen (Calle EF et al., 1995, J Natl Cancer Inst 87: 517–523).

In der herkömmlichen Estrogen- oder Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy = HRT) werden natürliche Estrogene, wie Estradiol und konjugierte Estrogene aus Pferdeurin entweder allein oder in Kombination mit einem Gestagen eingesetzt. Anstelle der natürlichen Estrogene können auch durch Veresterung erhaltene Derivate, wie z. B. das 17 $\beta$ -Estradiolvalerat, eingesetzt werden.

Wegen der stimulierenden Wirkung der verwendeten Estrogene auf das Endometrium, die zu einer Erhöhung des Endometriumkarzinomrisikos führt (Harlap S 1992, Am J Obstet Gynecol 166: 1986–1992), werden in der Hormonersatztherapie vorzugsweise Estrogen/Gestagen-Kombinationspräparate eingesetzt. Die gestagene Komponente in der Estrogen/Gestagen-Kombination vermeidet eine Hypertrophie des Endometriums, allerdings ist mit der gestagenhaltigen Kombination auch das Auftreten ungewünschter Zwischenblutungen verknüpft.

Eine neuere Alternative zu den Estrogen/Gestagen-Kombinationspräparaten stellen selektive Estrogene dar. Bisher werden unter selektiven Estrogenen solche Verbindungen verstanden, die estrogenartig auf Gehirn, Knochen und Gefäßsystem, aufgrund ihrer antiuterotropen (d. h. antiestrogenen) Partialwirkung aber nicht proliferativ auf das Endometrium wirken.

Eine Klasse von Substanzen, die das gewünschte Profil eines selektiven Estrogens teilweise erfüllen, sind die sogenannten "Selective Estrogen Receptor Modulators" (SERM) (R. F. Kauffman, H. U. Bryant 1995, DNAP 8 (9): 531–539). Es handelt sich hierbei um Partialagonisten des Estrogenrezeptorsubtyps "ER $\alpha$ ". Dieser Typ von Substanzen ist allerdings ineffektiv hinsichtlich der Therapie akuter postmenopausaler Beschwerden, wie z. B. Hitzewallungen. Als Beispiel für ein SERM sei das kürzlich für die Indikation Osteoporose eingeführte Raloxifen genannt.

Estrogenrezeptor beta (ER $\beta$ )

Kürzlich wurde der Estrogenrezeptor- $\beta$  (ER $\beta$ ) als zweiter Subtyp des Estrogenrezeptors entdeckt (Kuiper et al. (1996), Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 5925–5930; Mosselman, Dijkema (1996) Febs Letters 392: 49–53; Tremblay et al. (1997), Molecular Endocrinology 11: 353–365). Das Expressionsmuster von ER $\beta$  unterscheidet sich von dem des ER $\alpha$  (Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863–870). So überwiegt ER $\beta$  gegenüber ER $\alpha$  in der Rattenprostata, während in Rattenuterus ER $\alpha$  gegenüber ER $\beta$  überwiegt. Im Gehirn wurden Areale identifiziert, in denen jeweils nur einer der beiden ER-Subtypen exprimiert wird (Shugrue et al. (1996), Steroids 61: 678–681; Li et al. (1997), Neuroendocrinology 66: 63–67). ER $\beta$  wird u. a. in Arealen exprimiert, denen Bedeutung für kognitive Prozesse und "Stimmung" zugewiesen wird (Shugrue et al. 1997, J Comparative Neurology 388: 507–525).

Weitere Organsysteme mit vergleichsweise hoher ER $\beta$ -Expression umfassen den Knochen (Onoe Y et al., 1997, Endocrinology 138: 4509–4512), das Gefäßsystem (Register TC, Adams MR 1998, J Steroid Molec Biol 64: 187–191), den Urogenitaltrakt (Kuiper GJM et al. 1997, Endocrinology 138: 863–870), den Gastrointestinaltrakt (Campbell-Thompson 1997, BBRC 240: 478–483), sowie die Testis (Mosselmann S et al. 1996 Febs Lett 392 49–53) einschließlich der Spermatiden (Shugrue et al. 1998, Steroids 63: 498–504). Die Gewebeverteilung legt nahe, daß Estrogene über ER $\beta$  Organfunktionen regulieren. Daß ER $\beta$  in dieser Hinsicht funktionell ist, ergibt sich auch durch Untersuchungen an ER $\alpha$ -(ERKO) bzw. ER $\beta$ -( $\beta$ ERKO)-Knockout-Mäusen: Ovariectomie bewirkt Knochenmasseverlust in ERKO-Mäusen, der durch Estrogensubstitution aufgehoben werden kann (Kimbrow et al. 1998, Abstract OR7-4, Endocrine Society Meeting New Orleans). Ebenso hemmt Estradiol in Blutgefäßen weiblicher ERKO-Mäuse die Gefäßmedia- und Glattmuskelzellproliferation (Iafrazi MD et al. 1997, Nature Medicine 3: 545–548). Diese protektiven Wirkungen von Estradiol erfolgen in der ERKO-Maus vermutlich über ER $\beta$ .

Beobachtungen an  $\beta$ ERKO-Mäusen liefern einen Hinweis auf eine Funktion von ER $\beta$  in Prostata und Blase: bei ältere-

ren männlichen Mäusen treten Symptome von Prostata- und Blasenhyperplasie auf (Krege JH et al. 1998, Proc Natl Acad Sci 95: 15677–15682). Außerdem weisen weibliche (Lubahn DB et al. 1993, Proc Natl Acad Sci 90: 11162–11166) und männliche ERKO-Mäuse (Hess RA et al. 1997, Nature 390: 509–512) sowie weibliche  $\beta$ ERKO-Mäuse (Krege JH, 1998) Fertilitätsstörungen auf. Hierdurch wird die wichtige Funktion von Estrogenen hinsichtlich Aufrechterhaltung von Te-

stis- und Ovarfunktion sowie Fertilität belegt. 5  
Westerlind et al., 1998, beschreiben eine differentielle Wirkung von  $16\alpha$ -Hydroxyestron auf den Knochen einerseits und Reproduktionsorgane der weiblichen Ratte andererseits (Westerlind et al. 1998, J Bone and Mineral Res 13: 1023–1031).

Eigene Untersuchungen ergaben, daß  $16\alpha$ -Hydroxyestron 3-fach besser an den humanen Estrogenrezeptor  $\beta$  (ER $\beta$ ), als an den humanen Estrogenrezeptor  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) bindet. Der RBA-Wert der Substanz am Rattenprostataestrogenrezeptor ist 5-fach besser als der RBA-Wert der Substanz am Rattenuterusestrogenrezeptor. Die von Westerlind beschriebene Dissoziation der Substanz ist nach eigenen Erkenntnissen auf ihre Präferenz für ER $\beta$  im Vergleich zu ER $\alpha$  zurückzuführen. 10

Eine selektive Estrogenwirkung auf bestimmte Zielorgane könnte aufgrund der unterschiedlichen Gewebe- bzw. Organverteilung der beiden Subtypen des ERs durch subtypspezifische Liganden erreicht werden. Substanzen mit Präferenz für ER $\beta$  verglichen mit ER $\alpha$  im in vitro Rezeptorbindungstest wurden von Kuiper et al. beschrieben (Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863–870). Eine selektive Wirkung von subtypspezifischen Liganden des Estrogenrezeptors auf estrogensensitive Parameter in vivo wurde bisher nicht gezeigt. 15

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es deshalb, Verbindungen bereitzustellen, die in vitro eine Dissoziation hinsichtlich Bindung an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus und die in vivo eine Dissoziation hinsichtlich Knochen- im Vergleich zur Uteruswirkung aufweisen. Die Verbindungen sollen in vitro eine höhere Affinität an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata als an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus und in vivo eine mehrfach höhere Potenz hinsichtlich Protektion gegen hormondefizienz-bedingten Knochenmasseverlust im Vergleich zur uterusstimulierenden Wirkung aufweisen. 20

Im weiteren Sinne soll durch die vorliegende Erfindung eine Struktur-Wirkungsbeziehung zur Verfügung gestellt werden, die den Zugang zu Verbindungen gestattet, die das oben formulierte pharmakologische Profil, bessere estrogene Wirkung am Knochen als am Uterus, besitzen. 25

Erfindungsgemäß gelöst wird die vorstehende Aufgabe durch die Bereitstellung von Steroiden, denen das ( $8\alpha$ -H,  $9\beta$ -H,  $10\alpha$ -H,  $13\alpha$ -H,  $14\beta$ -H)-Gonan-Gerüst zugrunde liegt, zur Behandlung estrogendefizienz-bedingter Krankheiten und Zustände.

Gegebenenfalls können einzelne dieser Chiralitätszentren invers angeordnet sein, beispielsweise das Kohlenstoffatom 14 im Falle des Vorliegens einer  $14\alpha$ ,  $15\alpha$ -Methylengruppe. 30

Gemäß einer Variante der Erfindung werden solche Verbindungen mit ( $8\alpha$ -H,  $9\beta$ -H,  $10\alpha$ -H,  $13\alpha$ -H,  $14\beta$ -H)-Gonan-Gerüst verwendet, die sich vom ent-13-Alkylgonan ableiten.

Diese 13-Alkylgonane können eine oder mehrere Doppelbindungen im Steroidgerüst aufweisen.

Bei den erfindungsgemäß zu verwendenden 13-Alkylgonanen mit mehreren Doppelbindungen im Steroidgerüst handelt es sich vorzugsweise um Steroide mit aromatischem A-Ring. In den übrigen Ringen des Steroidgerüsts können weitere Doppelbindungen vorhanden sein. 35

Bei Vorliegen zusätzlicher Doppelbindungen im Steroidgerüst verringert sich gegebenenfalls die Anzahl der Stereozentren. Die Chiralität des Moleküls wird hierdurch aber nicht grundsätzlich verändert.

Vorzugsweise leiten sich die Steroide mit aromatischem A-Ring vom ent-13-Alkylgona-1,3,5(10)-trien-3-ol ab. 40

Insbesondere leiten sich diese ent-13-Alkylgona-1,3,5(10)-trien-3-ole vom ent-Estradiol, ent-Estriol, ent-Estra-1,3,5(10)trien-3,16-diol sowie deren 18-Homologen ab.

Eine weitere Ausführungsform der erfindungsgemäß zu verwendenden Steroide weist das Grundgerüst des ent-Estrons auf.

Beispielsweise können im Sinne vorliegender Erfindung die folgenden Verbindungen verwendet werden (die zuerst genannten Verbindungen sind neu): 45

ent-Estriol

ent-Estriol-3-sulfamat

ent-Estriol-3-(N-acetyl)sulfamat

ent-Estriol-3,16,17-tripropionat

ent-Estron-3-sulfamat

ent-Estron-3-(N-acetyl)sulfamat

ent-Estradiol-3-sulfamat

ent-Estradiol-3,17-disulfamat

ent-Estradiol-3-(N-acetyl)sulfamat

ent-Estradiol-3,17-bis-(N-acetyl)sulfamat

ent-Estron-(N-propionyl)sulfamat

ent-Estradiol-3-(N,N-dimethyl)sulfamat

ent-Estradiol-3-(N,N-diethyl)sulfamat

ent-Estradiol-3-pyrrolidinosulfonat

ent-Estradiol-17-valerianat

ent-Estradiol-17-decanoat

ent-3,17 $\beta$ -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-2-yl-sulfamat

nt-16 $\alpha$ -Hydroxy-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat

ent-3,16 $\alpha$ -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on

ent-16 $\alpha$ -Hydroxy-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on

ent-Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 $\alpha$ -diol

ent-3-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol

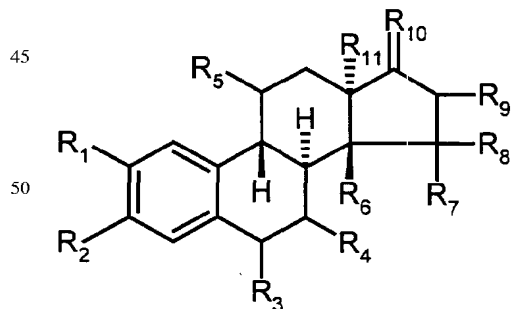
- ent-2-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol  
ent-17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-(N-acetyl)sulfamat  
ent-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol  
ent-14 $\beta$ ,15 $\beta$ -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol  
5 ent-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -Methylen-estra-1,3,5(10),8-tetraen-3,17 $\alpha$ -diol  
ent-17 $\alpha$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),8-tetraen-3-yl-(N-acetyl)sulfamat  
ent-14 $\beta$ ,15 $\beta$ -Methylen-estra-1,3,5(10),8-tetraen-3,17 $\beta$ -diol  
ent-16 $\alpha$ -Hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat  
ent-16 $\alpha$ -Hydroxy-estra-1,3,3,5(10)-trien-yl-benzoat  
10 ent-3-Hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\alpha$ -yl-undecanoat  
ent-17 $\beta$ -Hydroxy-estra-1,3,5(10),8-tetraen-3-yl-sulfamat  
ent-17 $\beta$ -Hydroxy-estra-1,3,5(10),8-tetraen-3-yl-(N-butyryl)sulfamat  
ent-Estra-1,3,5(10) 8-tetraen-3,17 $\alpha$ -diol  
ent-Estra-1,3,5(10),8-tetraen-3,17 $\beta$ -diol  
15 ent-Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 $\beta$ -diol  
ent-Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,17 $\beta$ -diol  
ent-Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,17 $\alpha$ -diol  
ent-17 $\beta$ -Hydroxy-estra-1,3,5(10),7-tetraen-3-yl-sulfamat  
ent-Estra-1,3,5(10),6-tetraen-3,17 $\beta$ -diol  
20 ent-Estra-1,3,5(10),6,8-tetraen-3,17 $\beta$ -diol  
ent-Estra-1,3,5(10),6,8-tetraen-3,17 $\alpha$ -diol  
ent-Estra-1,3,5(10),8,14-pentaen-3,17 $\beta$ -diol-3-butytrat  
ent-Estra-1,3,5(10),8,14-pentaen-3,17 $\alpha$ -diol.

Neben den vorstehenden Verbindungen sind für die Zwecke der vorliegenden Erfindung auch bereits bekannte ent-Steroide, beispielsweise die nachfolgenden Verbindungen, geeignet:

- 25 ent-Estradiol  
ent-Estradiol-3-acetat  
ent-Estradiol-17-acetat  
ent-Estradiol-diacetat  
30 ent-Estron  
ent-Estron-acetat  
ent-Estradiol-3-benzoat  
ent-17 $\alpha$ -Ethinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diols  
ent-17 $\alpha$ -Ethinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diyl-diacetat  
35 ent-3-Hydroxy-estra-1,3,5(10),7-tetraen-17-on  
ent-3-Hydroxy-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-on  
ent-16 $\beta$ -Brom-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on.

Für diese zuletzt genannten, bekannten Verbindungen ist eine selektive estrogenische Wirkung und insbesondere ihre Verwendung im Sinne vorliegender Erfindung bisher nicht beschrieben worden.

- 40 Neben der vorstehenden Verwendung von Steroiden, denen das (8 $\alpha$ -H, 9 $\beta$ -H, 10 $\alpha$ -H, 13 $\alpha$ -H, 14 $\beta$ -H)-Gonan-Gerüst, gegebenenfalls mit einer oder mehreren Doppel- und/oder Dreifachbindungen enthalten kann, zugrunde liegt, zur Behandlung estrogenfizienz-bedingter Krankheiten und Zustände betrifft die Erfindung auch die ent-Steroide der allgemeinen Formel I selbst



(I)

- worin  
R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom;  
60 eine Gruppe R<sup>12</sup>-O-, wobei R<sup>12</sup> ein Wasserstoffatom oder einen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, der eine C-C-Doppel- oder C-C-Dreifachbindung enthalten kann;  
eine Gruppe R<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>-O-, worin R<sup>13</sup> eine R<sup>14</sup>R<sup>15</sup>N-Gruppe ist, wobei R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylrest, eine Gruppe C(O)R<sup>16</sup>, worin R<sup>16</sup> einen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, der außerdem bis zu drei Doppel- und/oder Dreifachbindungen enthalten kann, einen C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest,  
65 einen Arylrest oder eine Kombination aus diesen Strukturmerkmalen darstellt, oder, zusammen mit dem N-Atom, einen Polymethyleniminorest mit 4 bis 6 C-Atomen oder einen Morpholinorest, bedeuten;  
R<sup>2</sup> eine Gruppe R<sup>12</sup>-O-, R<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>-O- oder -O-C(O)R<sup>16</sup>, mit R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> und R<sup>16</sup> jeweils in der unter R<sup>1</sup> angegebenen Bedeutung;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$  und  $R^9$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Gruppe  $R^{12}-O$ -,  $R^{13}SO_2-O$ - oder  $-R^{16}$ , mit  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  und  $R^{16}$  jeweils in der unter  $R^1$  angegebenen Bedeutung;  
 $R^6$  ein  $\beta$ -ständiges Wasserstoffatom und  
 $R^7$  ein Wasserstoffatom oder  
 $R^6$  und  $R^7$  zusammen eine  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Methylengruppe;  
 $R^{10}$  zwei Wasserstoffatome; zwei Halogenatome; ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom; eine Gruppe  $=CR^{17}R^{18}$ , worin  $R^{17}$  und  $R^{18}$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom darstellen; ein Wasserstoffatom und eine Gruppe  $R^{12}-O$ -; ein Wasserstoffatom und eine Gruppe  $R^{13}SO_2-O$ -; eine Gruppe  $R^{12}$  und eine Gruppe  $-O-C(O)R^{16}$ ; eine Gruppe  $R^{12}$  und eine Hydroxylgruppe; mit  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  und  $R^{16}$  jeweils in der unter  $R^1$  angegebenen Bedeutung; ein Sauerstoffatom;  
 $R^{11}$  ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe;  
 bedeuten und  
 in den Positionen 6, 7; 7, 8; 8, 9; 9, 11; 11, 12; 8, 14; 14, 15; 15, 16 sowie 16, 17 eine oder mehrere Doppelbindungen vorhanden sein können,  
 ausgenommen der Verbindungen ent-Estradiol, ent-Estradiol-3-acetat, ent-Estradiol-17-acetat, ent-Estradiol-diacetat, ent-Estron, ent-Estron-acetat, ent-Estradiol-3-benzoat, ent-17 $\alpha$ -Ethinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol, ent-17 $\alpha$ -Ethinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diyl-diacetat, ent-3-Hydroxy-estra-1,3,5(10),7-tetraen-17-on, ent-3-Hydroxy-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-on, ent-16 $\beta$ -Brom-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on.  
 Eine Variante der Erfindung sieht Verbindungen der allgemeinen Formel I vor, die sich vom ent-13-Alkylgonan ableiten.  
 Die sich vom ent-13-Alkylgonan ableitenden Verbindungen der allgemeinen Formel I können eine oder mehrere Doppelbindungen im Steroidgerüst aufweisen.  
 Vorzugsweise handelt es sich dabei um ent-13-Alkylgonane mit einem aromatischen A-Ring.  
 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und die Alkylgonane mit aromatischem A-Ring können eine oder mehrere (weitere) Doppelbindungen in den Ringen B, C, D des Steroidgerüsts aufweisen.  
 Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung tragen die ent-13-Alkylgonane mit aromatischem A-Ring eine 3-Hydroxygruppe ( $R^2$ ).  
 Diese ent-13-Alkylgonan-1,3,5(10)-trien-3-ole können weiterhin eine 17 $\alpha$ - oder 17 $\beta$ -Hydroxylgruppe aufweisen, d. h.  $R^{10}$  steht für ein Wasserstoffatom und eine Hydroxylgruppe.  
 Ferner kann in den ent-13-Alkylgonan-1,3,5(10)-trien-3-olen in 16-Position ( $R^9$ ) eine Hydroxylgruppe stehen.  
 Die beiden zuletzt genannten Varianten können erfindungsgemäß auch gleichzeitig realisiert sein; es handelt sich dann also um 3,16,17-Triole.  
 Weiterhin besteht die Möglichkeit, daß die ent-13-Alkylgonan-1,3,5(10)-trien-3-ole eine 17-Ketofunktion aufweisen;  $R^{10}$  steht also für ein Sauerstoffatom.  
 In Position 13 ( $R^{11}$ ) können die erfindungsgemäßen Verbindungen in erster Linie eine Methyl- oder Ethylgruppe tragen.  
 Das Halogenatom der Substituenten  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$  und  $R^9$  und in der Substituentenkombination  $R^{10}$  kann ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, vorzugsweise ein Fluoratom, sein.  
 Bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung sind die nachstehenden Verbindungen der allgemeinen Formel I  
 ent-Estriol  
 ent-Estriol-3-sulfamat  
 ent-Estriol-3-(N-acetyl)sulfamat  
 ent-Estriol-3,16,17-tripropionat  
 ent-Estron-3-sulfamat  
 ent-Estron-3-(N-acetyl)sulfamat  
 ent-Estradiol-3-sulfamat  
 ent-Estradiol-3,17-disulfamat  
 ent-Estradiol-3-(N-acetyl)sulfamat  
 ent-Estradiol-3,17-bis-(N-acetyl)sulfamat  
 ent-Estron-(N-propionyl)sulfamat  
 ent-Estradiol-3-(N,N-dimethyl)sulfamat  
 ent-Estradiol-3-(N,N-diethyl)sulfamat  
 ent-Estradiol-3-pyrrolidinosulfonat  
 ent-Estradiol-17-valerianat  
 ent-Estradiol-17-decanoat  
 ent-3,17 $\beta$ -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-2-yl-sulfamat  
 ent-16 $\alpha$ -Hydroxy-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat  
 ent-3,16 $\alpha$ -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on  
 ent-16 $\alpha$ -Hydroxy-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on  
 ent-Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 $\alpha$ -diol  
 ent-3-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol  
 ent-2-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol  
 ent-17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-(N-acetyl)sulfamat  
 ent-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol  
 ent-14 $\beta$ ,15 $\beta$ -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol  
 ent-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -Methylen-estra-1,3,5(10),8-tetraen-3,17 $\alpha$ -diol  
 ent-17 $\alpha$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),8-tetraen-3-yl-(N-acetyl)sulfamat  
 ent-14 $\beta$ ,15 $\beta$ -Methylen-estra-1,3,5(10),8-tetraen-3,17 $\beta$ -diol

ent-16 $\alpha$ -Hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat  
ent-16 $\alpha$ -Hydroxy-estra-trien-3-yl-benzoat  
ent-3-Hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\alpha$ -yl-undecanoat  
ent-17 $\beta$ -Hydroxy-estra-1,3,5(10),8-tetraen-3-yl-sulfamat  
5 ent-17 $\beta$ -Hydroxy-estra-1,3,5(10),8-tetraen-3-yl-(N-butryl)sulfamat  
ent-Estra-1,3,5(10),8-tetraen-3,17 $\alpha$ -diol  
ent-Estra-1,3,5(10),8-tetraen-3,17 $\beta$ -diol  
ent-Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 $\beta$ -diol  
ent-Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,17 $\beta$ -diol  
10 ent-Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,17 $\alpha$ -diol  
ent-17 $\beta$ -Hydroxy-estra-1,3,5(10),7-tetraen-3-yl-sulfamat  
ent-Estra-1,3,5(10),6-tetraen-3,17 $\beta$ -diol  
ent-Estra-1,3,5(10),6,8-tetraen-3,17 $\beta$ -diol  
ent-Estra-1,3,5(10),6,8-tetraen-3,17 $\alpha$ -diol  
15 ent-Estra-1,3,5(10),8,14-pentaen-3,17 $\beta$ -diol-3-butytrat  
ent-Estra-1,3,5(10),8,14-pentaen-3,17 $\alpha$ -diol.

Definition der Substituenten in den Verbindungen der Formel I:

Bei einem Arylrest handelt es sich im Sinne der vorliegenden Erfindung um einen Phenyl-, 1- oder 2-Naphthylrest; der Phenylrest ist bevorzugt.

20 Wenn nicht ausdrücklich erwähnt, schließt Aryl immer auch einen Heteroarylrest mit ein. Beispiele für einen Heteroarylrest sind der 2-, 3- oder 4-Pyridinyl-, der 2- oder 3-Furyl-, der 2- oder 3-Thienyl-, der 2- oder 3-Pyrrolyl-, der 2-, 4- oder 5-Imidazolyl-, der Pyrazinyl-, der 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl- oder 3- oder 4-Pyridazinylrest.

Sowohl der Aryl- als auch der Heteroarylrest können substituiert sein.

25 Als Substituenten für einen Aryl- oder Heteroarylrest seien zum Beispiel ein Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Pentafluorethyl-, Trifluormethylthio-, Methoxy-, Ethoxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen- (Fluor, Chlor, Brom, Iod), Hydroxy-, Amino-, Mono(C<sub>1-8</sub>-alkyl)- oder Di(C<sub>1-8</sub>-alkyl)amino, wobei beide Alkylgruppen identisch oder verschieden sind, Di(aralkyl)amino, wobei beide Aralkylgruppen identisch oder verschieden sind, erwähnt.

Bei dem Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen handelt es sich um einen C<sub>1-5</sub>-Alkylrest, wie z. B. um einen Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Neopentylrest oder um einen 30 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkynylrest, wie z. B. um einen Ethinyl, Propinyl, Pentinyl, Vinyl oder Allylrest.

Als Vertreter für gerad- oder verzweigt-kettigen Kohlenwasserstoffreste mit 1–12 Kohlenstoffatomen sind beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl zu nennen; Methyl, Ethyl, Propyl und Isopropyl sind für den Alkyl- bzw. Kohlenwasserstoffrest bevorzugt.

35 Die Alkylgruppe bzw. der Kohlenwasserstoffrest können teilweise oder vollständig fluoriert oder substituiert sein durch 1–5 Halogenatome, Hydroxygruppen oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppen. Als perfluorierte Alkylgruppen seien beispielsweise Trifluormethyl, Pentafluorethyl und Nonafluorbutyl genannt. Vertreter der teilweise fluorierten Alkylgruppen sind zum Beispiel 2,2,2-Trifluorethyl, 5,5,5,4,4-Pentafluorpentyl, 9,9,9,8,8,7,7,6,6-Nonafluorhexyl etc.

Im Falle des Vorhandenseins einer Doppelbindung in den Ringen B, C und D des Steroid-Gerüsts bestehen folgende Varianten:

40 eine Doppelbindung zwischen den C-Atomen 6 und 7 oder zwischen den C-Atomen 7 und 8 oder zwischen den C-Atomen 8 und 9 oder zwischen den C-Atomen 9 und 11 oder zwischen den C-Atomen 11 und 12 oder zwischen den C-Atomen 8 und 14 oder zwischen den C-Atomen 14 und 15 oder zwischen den C-Atomen 15 und 16 oder zwischen den C-Atomen 16 und 17;

vorzugsweise zwischen den C-Atomen 7, 8; 8, 9; 15, 16; 16, 17;

45 sowie im Falle des Vorhandenseins mehrerer Doppelbindungen in den Ringen B, C und D des Steroid-Gerüsts bestehen vorzugsweise folgende Varianten:

Doppelbindungen zwischen den C-Atomen 6 und 7 sowie den C-Atomen 8 und 9 oder zwischen den C-Atomen 8 und 9 sowie den C-Atomen 14 und 15 oder zwischen den C-Atomen 6 und 7, den C-Atomen 8 und 9 sowie den C-Atomen 14 und 15.

50 Freie Hydroxylgruppen in den Verbindungen der allgemeinen Formel I können mit einer aliphatischen, gerad- oder verzweigt-kettigen, gesättigten oder ungesättigten C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Mono- oder Polycarbonsäure oder einer aromatischen Carbonsäure oder mit einer  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Aminosäure verestert sein.

Als derartige Carbonsäuren zur Veresterung kommen beispielsweise in Betracht:

Monocarbonsäuren: Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure, Pivalinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Acrylsäure, Propiolsäure, Methacrylsäure, Crotonsäure, Isocrotonsäure, Ölsäure, Elaidinsäure.

55 Dicarbonsäuren: Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Adipinsäure, Pimelinsäure, Korksäure, Azelainsäure, Sebacinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Muconsäure, Citraconsäure, Mesaconsäure.

Aromatische Carbonsäuren: Benzoesäure, Phthalsäure, Isophthalsäure, Terephthalsäure, Naphthoesäure, o-, m- und p-Toluylsäure, Hydratropasäure, Atropasäure, Zimtsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure.

60 Als Aminosäuren kommen die dem Fachmann hinlänglich bekannten Vertreter dieser Substanzklasse in Frage, beispielsweise Alanin,  $\beta$ -Alanin, Arginin, Cystein, Cystin, Glycin, Histidin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Prolin etc.

Die erfindungsgemäßen Ester der ent-Steroide weisen als Prodrugs Vorteile gegenüber den unveresterten Wirkstoffen hinsichtlich ihres Applikationsmodus, ihrer Wirkungsart, Wirkungsstärke und Wirkungsdauer auf.

65 Pharmakokinetische und pharmakodynamische Vorteile weisen auch die erfindungsgemäßen ent-Steroid-Sulfamate auf. Diesbezügliche Effekte wurden bereits bei Sulfamaten beschrieben, die sich von Estrogenen mit natürlicher absoluter Konfiguration ableiten (J. Steroid Biochem. Molec. Biol, 55, 395–403 (1995); Exp. Opinion Invest. Drugs 7, 575–589 (1998)).

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung des (8 $\alpha$ -, 9 $\beta$ -, 10 $\alpha$ -, 13 $\alpha$ -, 14 $\beta$ -)-Gonan Strukturteils als Bestandteil der Gesamtstruktur von Verbindungen, die eine Dissoziation zugunsten ihrer estrogenen Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus aufweisen.

Die in diesen Strukturteilen möglichen Substituenten an den Kohlenstoffatomen 6, 7, 11, 15, 16 und 17 können jeweils in der  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Position stehen. Für den Fall, daß sich an 14 ein anderer Substituent als Wasserstoff befindet, kann dieser sich in der  $\beta$ - oder auch in der  $\alpha$ -Position befinden.

Die Strukturteile können in den Positionen 2, 3, 6, 7, 11, 14, 15, 16 und 17 vorzugsweise mit den aus der allgemeinen Formel I für diese Positionen hervorgehenden Substituenten substituiert sein.

Desgleichen können die Strukturteile in ihrem Steroidgerüst eine oder mehrere Doppelbindungen aufweisen, beispielsweise einen aromatischen A-Ring und/oder zusätzliche Doppelbindungen im B-, C- oder D-Ring.

In der vorliegenden Patentanmeldung werden Steroide, denen das (8 $\alpha$ -H, 9 $\beta$ -H, 10 $\alpha$ -H, 13 $\alpha$ -H, 14 $\beta$ -H)-Gonan-Gerüst zugrunde liegt, zur Behandlung von Estrogenrezeptor  $\beta$ -vermittelten Krankheiten und Zuständen als selektive Estrogene beschrieben, die in vitro Dissoziation hinsichtlich Bindung an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostate und Rattenuterus und die in vivo eine Dissoziation hinsichtlich Knochen- im Vergleich zu Uteruswirkung aufweisen: über einen breiten Dosisbereich wirken die Substanzen knochenprotektiv ohne den Uterus zu stimulieren. Im gleichen Dosisbereich ist ihre Leberwirkung gering. Die Substanzen üben außerdem estrogenartige Wirkung auf das Gefäßsystem und Gehirnfunktionen aus.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen chirale Steroide dar, deren molekulares Ringgerüst zu natürlich vorkommenden Steroiden spiegelbildlich angeordnet ist.

Paare optisch aktiver Verbindungen, die hinsichtlich ihrer chemischen Struktur identisch sind, sich aber in allen Chiralitätszentren durch eine spiegelbildliche Anordnung auszeichnen, werden Enantiomere genannt. Natürlich vorkommende Steroide, oder synthetisch gewonnene Steroidderivate, die die Stereochemie des Ringgerüsts natürlich vorkommender Steroide aufweisen, bedürfen keiner besonderen stereochemischen Bezeichnung hinsichtlich des Ringgerüsts. Zum Beispiel ist im Namen Estron die Stereochemie des Estrangerüsts implizit enthalten. Der Name ent- (enanti-) Estron bedeutet, daß alle Chiralitätszentren des Estrons (C-8, C-9, C-13 und C-14) invers angeordnet sind. Ein Gemisch aus gleichen Teilen der jeweiligen Enantiomeren ist ein Racemat.

Von ent-Steroiden ist bekannt, daß sie keine oder nur geringfügige hormonelle Wirkungen aufweisen.

Vom Enantiomeren des natürlich vorkommenden weiblichen Sexualhormons Estradiol (ent-Estradiol) und des stark estrogen wirksamen 8 $\alpha$ -Estradiols (ent-8 $\alpha$ -Estradiol) wurde berichtet, daß sie antilipämische Aktivität bei fehlender Feminisierung aufweisen.

17 $\alpha$ -Ethinylestradiol, das ein extrem stark wirksames Estrogen ist, zeigt in seiner Enantioform weniger als 5% Estrogenität, bezogen auf Estron (J. Med. Chem. 10, 199–204 (1967)).

ent-17 $\alpha$ -Chlorethinyl-17 $\beta$  hydroxy-18 $\alpha$ -homo-estr-4-en-3-on erwies sich im Clauberg Test als unwirksam (Endocrinology 63, 464 (1958)), während die Verbindung mit natürlicher absoluter Konfiguration ein Gestagen ist.

RU 486 (11 $\beta$ -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on), ein Steroid mit natürlicher absoluter Konfiguration, zeichnet sich durch starke antihormonelle Wirkungen aus. ent-RU 486 zeigte weder anti-gestagene noch antiglucocorticoide Aktivität (Steroids 44, 519 530 (1984)).

ent-Steroide können jedoch andere als hormonelle Wirkungen aufweisen.

RU 1868, ein ent-Estra-1,3,5(10)-trien-Derivat, wurde als eine Verbindung beschrieben, die selektive Affinität für (+) PPP-Bindungsstellen in der Membran von Rattentestes aufweist, aber keine Bindung an klassische Steroidrezeptoren eingeht (J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 59, 49–54 (1996)).

Von ent-Steroiden wurde berichtet, daß sie den Calcium-Influx in menschliche Spermien beeinflussen und damit potentiell zur männlichen Fertilitätskontrolle geeignet sind (EP-A 67 62 02; EP-A 67 51 34).

ent-Steroide zeigten anti-arrhythmische Aktivität in Ratten, ohne daß der Cholesterolspiegel des Plasmas gesenkt wurde (Steroids 40, 615–623 (1982); US Pat. 4 330 540), neuromuskuläre Hemmung an Katzen (Eur. J. Med. Chem. 19, 43 47 (1984)), Aktivierung der Lordosis an ovariectomierten Ratten (Symposium über Steroid Horm. Brain Funct. 1970, Conference Proceedings 237–245 (197)) sowie anticholesterinämische Aktivität bei Fehlen jeglicher Estrogenität (Franz. Pat. 1 45 32 12; Zusatz zu Franz. Pat. 1 33 83 08).

Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen ent-Steroide eine selektive Bindung an den Estrogenrezeptor  $\beta$  eingehen und in vivo Estrogenrezeptor  $\beta$  – vermittelte hormonelle Wirkungen aufweisen und daher als selektive Estrogene zur Behandlung verschiedener Zustände und Krankheiten, die durch einen höheren Gehalt an Estrogenrezeptor  $\beta$  als Estrogenrezeptor  $\alpha$  im entsprechenden Zielgewebe oder -organ gekennzeichnet sind, geeignet sind.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparate, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I (oder physiologisch verträgliche Additionssalze mit organischen und anorganischen Säuren davon) enthalten und die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere für die nachstehenden Indikationen.

Die Verbindungen können, sowohl nach oraler als auch parenteraler Gabe, für die folgenden Indikationen eingesetzt werden.

Die im vorliegenden Patent beschriebenen neuartigen selektiven Estrogene können als Einzelkomponente in pharmazeutischen Zubereitungen oder in Kombination insbesondere mit Antiestrogenen oder Gestagenen eingesetzt werden. Besonders bevorzugt ist die Kombination der selektiven Estrogene mit ER $\alpha$ -selektiven Antiestrogenen, oder mit Antiestrogenen, die peripherselektiv wirksam sind, d. h. die die Bluthirnschranke nicht passieren.

Die Substanzen und die sie enthaltenden Pharmaka sind besonders geeignet für die Behandlung peri- und postmenopausaler Beschwerden insbesondere Hitzewallungen, Schlafstörungen, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Inkontinenz, Vaginalatrophie, hormondefizienzbedingte Gemütskrankungen. Ebenso sind die Substanzen für die Hormonsubstitution und die Therapie von hormondefizienzbedingten Beschwerden bei chirurgisch, medikamentös oder anders bedingter ovarieller Dyßfunktion geeignet. Hierzu gehört auch die Vorbeugung gegen den Knochenmasseverlust bei postmenopausalen Frauen, bei hysterectomierten Frauen oder bei Frauen, die mit LHRH-Agonisten oder -Antagonisten behandelt wurden.

Die Verbindungen sind auch zur Linderung der Symptome der Andropause und Menopause, d. h. zur männlichen und weiblichen Hormonersatz-Therapie (HRT), und zwar sowohl zur Prävention als auch zur Behandlung, weiterhin zur Behandlung der mit einer Dysmenorrhoe einhergehenden Beschwerden sowie zur Behandlung der Akne geeignet.

Die Substanzen sind außerdem zur Prophylaxe gegen hormondefizienzbefindenden Knochenmasseverlust und Osteoporose, zur Vorbeugung gegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, insbesondere Gefäßerkrankungen wie Atherosklerose, zur Hemmung der Proliferation der arteriellen Glattmuskulazellen, zur Behandlung des primären pulmonalen Bluthochdrucks und zur Vorbeugung gegen hormondefizienzbefindende neurodegenerative Erkrankungen, wie Alzheimer'sche Krankheit, sowie hormondefizienzbefindende Beeinträchtigung von Gedächtnis- und Lernfähigkeit, einsetzbar.

Weiterhin sind die Substanzen zur Behandlung von entzündlichen und Erkrankungen des Immunsystems, insbesondere Autoimmunerkrankungen, wie z. B. Rheumatoide Arthritis, einsetzbar.

Außerdem können die Verbindungen zur Behandlung männlicher Fertilitätsstörungen und prostatitischer Erkrankungen Verwendung finden.

Die Verbindungen können auch in Kombination mit dem natürlichen Vitamin D3 oder mit Calcitriol-Analoga für den Knochenaufbau oder als unterstützende Therapie zu Therapien, welche einen Knochenmassenverlust verursachen (beispielsweise eine Therapie mit Glucocorticoiden, Chemotherapie) eingesetzt werden.

Schließlich können die Verbindungen der allgemeinen Formel I in Verbindung mit Progesteronrezeptor-Antagonisten verwendet werden, und zwar insbesondere zur Verwendung in der Hormonersatz-Therapie und zur Behandlung gynäkologischer Störungen.

Ein therapeutisches Produkt, enthaltend ein Estrogen und ein reines Antiestrogen für gleichzeitige, sequentielle oder getrennte Anwendung für die selektive Estrogentherapie perimenopausaler oder postmenopausaler Zustände ist bereits in der EP-A 0 346 014 beschrieben.

Die zu verabreichende Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I schwankt innerhalb eines weiten Bereichs und kann jede wirksame Menge abdecken. In Abhängigkeit des zu behandelnden Zustands und der Art der Verabreichung kann die Menge der verabreichten Verbindung 0,01 µg/kg–10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,04 µg/kg–1 mg/kg Körpergewicht, je Tag betragen.

Beim Menschen entspricht dies einer Dosis von 0,8 µg bis 800 mg, vorzugsweise 3,2 µg bis 80 mg, täglich.

Eine Dosis-einheit enthält erfindungsgemäß 1,6 µg bis 200 mg einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Säureadditionssalze sind zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zubereitungen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen beziehungsweise Arzneimittel enthalten als Wirkstoff einen oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Säureadditionssalze, gegebenenfalls in Mischung mit anderen pharmakologisch beziehungsweise pharmazeutisch wirksamen Stoffen. Die Herstellung der Arzneimittel erfolgt in bekannter Weise, wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungsmittel verwendet werden können.

Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Beispiel solche infrage, die in folgenden Literaturstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben sind: Ullmans Enzyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 ff., H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2, 1961, Seite 72 u. ff.; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG. Aulendorf in Württemberg 1971.

Die Verbindungen können oral oder parenteral, beispielsweise intraperitoneal, intramuskulär, subkutan oder perkutan verabreicht werden. Die Verbindungen können auch in das Gewebe implantiert werden.

Zur oralen Verabreichung kommen Kapseln, Pillen, Tabletten, Dragees usw. infrage. Die Dosierungseinheiten können neben dem Wirkstoff einen pharmazeutisch verträglichen Träger, wie zum Beispiel Stärke, Zucker, Sorbit, Gelatine, Gleitmittel, Kieselsäure, Talkum usw., enthalten.

Zur parenteralen Verabreichung können die Wirkstoffe in einem physiologisch verträglichen Verdünnungsmittel gelöst oder suspendiert sein. Als Verdünnungsmittel werden sehr häufig Öle mit oder ohne Zusatz eines Lösungsvermittlers, eines oberflächenaktiven Mittels, eines Suspendier- oder Emulgiermittels verwendet. Beispiele für verwendete Öle sind Olivenöl, Erdnußöl, Baumwollsaamenöl, Sojabohnenöl, Rizinusöl und Sesamöl.

Die Verbindungen lassen sich auch in Form einer Depotinjektion oder eines Implantatpräparats anwenden, die so formuliert sein können, daß eine verzögerte Wirkstoff-Freigabe ermöglicht wird.

Implantate können als inerte Materialien zum Beispiel biologisch abbaubare Polymere enthalten oder synthetische Silikone wie zum Beispiel Silikonkautschuk. Die Wirkstoffe können außerdem zur perkutanen Applikation zum Beispiel in ein Pflaster eingearbeitet werden.

Für die Herstellung von mit aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I beladenen Intravaginal- (z. B. Vaginalringe) oder Intrauterinsystemen (z. B. Pessare, Spiralen, IUSs, Mirena®) für die lokale Verabreichung eignen sich verschiedene Polymere wie zum Beispiel Silikonpolymere, Ethylenvinylacetat, Polyethylen oder Polypropylen.

Um eine bessere Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes zu erreichen, können die Verbindungen auch als Cyclodextrinclathrate formuliert werden. Hierzu werden die Verbindungen mit  $\alpha$ -,  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Cyclodextrin oder Derivaten von diesen umgesetzt (PCT/EP95/02656).

Erfindungsgemäß können die Verbindungen der allgemeinen Formel I auch mit Liposomen verkapselt werden.

## Methodik

### Estrogenrezeptorbindungsstudien

Die Bindungsaffinität der neuen selektiven Estrogene wurde in Konkurrenzexperimenten unter Verwendung von 3H-Estradiol als Ligand an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostate und Rattenuterus getestet. Die Präparation des



Prostatacytосols und der Estrogenrezeptortest mit dem Prostatacytosol wurde, wie von Testas et al. (1981) beschrieben, durchgeführt (Testas J. et al., 1981, *Endocrinology* 109: 1287–1289).

Die Präparation von Rattenuteruscytosol, sowie der Rezeptortest mit dem ER-haltigen Cytosol wurden prinzipiell durchgeführt wie von Stack und Gorski, 1985, beschrieben (Stack, Gorski 1985, *Endocrinology* 117, 2024–2032) mit einigen Modifikationen wie bei Führmann et al. (1995) beschrieben (Führmann U. et al. 1995, *Contraception* 51: 45–52). 5

Die im vorliegenden Patent beschriebenen Substanzen weisen höhere Bindungsaffinität zu Estrogenrezeptor aus Rattenprostata als zu Estrogenrezeptor aus Rattenuterus auf. Dabei wird davon ausgegangen, daß ER $\beta$  gegenüber ER $\alpha$  in der Rattenprostata, in Rattenuterus ER $\alpha$  gegenüber ER $\beta$  überwiegt. Tabelle 1 zeigt, daß das Verhältnis der Bindung an Prostata- und Uterusrezeptor qualitativ mit dem Quotient der relativen Bindungsaffinität (RBA) an humanen ER $\beta$  und ER $\alpha$  von Ratte (nach Kuiper et al. (1996), *Endocrinology* 138: 863–870) übereinstimmt (Tabelle 1). 10

Eigene Untersuchungen mit humanen Estrogenrezeptoren  $\alpha$  und  $\beta$ , die mittels des Baculovirus/SF-9-Expressionssystem produziert wurden, untermauern die Übereinstimmung des Verhältnisses "RBA Prostata-ER/RBA Uterus-ER" mit dem Quotient "RBA ER $\beta$ /RBA ER $\alpha$ " (Tabelle 2).

Weiterhin wurde die Prädiktivität des "Prostata-ER versus Uterus-ER-Testsystems" hinsichtlich gewebe selektiver Wirkung durch in vivo Untersuchungen bestätigt. Substanzen mit Präferenz für Prostata-ER sind in vivo hinsichtlich Knochen- und Uteruswirkung zugunsten der Wirkung am Knochen dissoziiert. 15

#### Knochenuntersuchungen

3 Monate alte weibliche Ratten werden ovariectomiert und unmittelbar nach der Operation 28 Tage lang 1mal täglich mit der Testverbindung behandelt. Die Applikation erfolgt subcutan in Arachisöl/Ethanol. Die Tiere werden am Tag nach der letzten Applikation getötet und Tibia sowie die Uteri entnommen. Die Uteri werden gewogen, fixiert und für histologische Untersuchungen aufgearbeitet. Die Bestimmung der Knochendichte erfolgt ex vivo an präparierten Langknochen mittels pQCT (Quantitative Computertomographie). Die Messungen werden im Abstand von 4–6 mm vom Gelenkkopf der proximalen Tibia durchgeführt. 20 25

Durch die Ovariectomie vermindert sich die Dichte des trabekulären Knochens im gemessenen Bereich von ca. 400 mg Ca<sup>2+</sup>/cm<sup>3</sup> auf ca. 300 mg Ca<sup>2+</sup>/cm<sup>3</sup>. Durch die Behandlung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß vorliegender Erfindung wird der Abbau der Knochendichte verhindert bzw. gehemmt. Gemessen wurde die Knochendichte an der proximalen Tibia.

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse für die erfindungsgemäß zu verwendende Verbindung ent-17-Estradiol. In Übereinstimmung mit der höheren Bindungsaffinität zum ER $\beta$  als zum ER $\alpha$  [ER $\beta$  (RBA)/ER $\alpha$  (RBA) = 22] zeigt sie eine höhere Bindungsaffinität am Estrogenrezeptor aus Rattenprostata [ER(RBA) = 6,1] als am Estrogenrezeptor aus Rattenuterus [ER(RBA) = 0,8]. In vivo spiegelt sich dies in den stark unterschiedlichen Mengen ent-17-Estradiol wider, die eine 50%ige Knochenprotektion [30 µg/Tier] bzw. eine 50%ige Uterusstimulation [300 µg/Tier] bewirken, bezogen auf den Knochenmasseverlust, der in ovariectomierten, unbehandelten weiblichen Ratten 28 Tage nach der Ovariectomie im Unterschied zu shamoprierten, intakten Tieren meßbar ist. 30 35

Die Gefäßwirkung der erfindungsgemäßen Estrogene wird im Modell der ApoE-Knockout-Maus, wie von R. Elhage et al., 1997, beschrieben, ermittelt (Elhage R. et al. 1997, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 17: 2679–2684).

Zum Nachweis der Wirkung von Estrogenen auf die Gehirnfunktion wird die Oxytozinrezeptor mRNA-Expression als Surrogatparameter verwendet (Itrabovszky E et al. 1998, *Endocrinology* 1339: 2600–2604). Ovariectomierte Ratten werden über 7 Tage mit der Testsubstanz oder Vehikel behandelt (Applikation: subkutan oder oral, 6-mal täglich). Am Tag 7 nach der ersten Applikation werden die Tiere dekapitiert, das Uterusgewicht wird bestimmt und der Oxytozinrezeptor mRNA Spiegel wird mittels in situ Hybridisierung an geeigneten Gehirnschnitten untersucht. Es werden die ED<sub>50</sub>-Werte hinsichtlich Stimulierung von Uteruswachstum und Induktion der Oxytozinrezeptor mRNA bestimmt. 40 45

#### Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die Grundkörper der erfindungsgemäßen ent-Steroide sind unter gewerblichen Gesichtspunkten ausschließlich durch Totalsynthese zugänglich. Sie können bei Totalsynthesen, die zu Racematen führen, durch Racematspaltung unter Zuhilfenahme eines chiralen Hilfsstoffes erhalten werden (z. B. Brit. Pat. 1 139 019; Brit. Pat. 1 159 649; Franz. Pat. 1 526 031; J. Med. Chem. 10, 199–204 (1967). Oder sie sind durch asymmetrische Synthese erhältlich, indem prochirale Vorprodukte mikrobiologisch in chirale Zwischenprodukte umgewandelt und weiter verarbeitet werden (z. B. Liebigs Ann. Chem. 701, 206–216 (1967)). Eine weitere Herstellungsmethode besteht darin, daß von einem chiralen Naturprodukt ausgegangen und aus diesem das Steroidgerüst aufgebaut wird (z. B. Can. J. Chem. 65, 1–6, (1987)). 50 55

Da die Chemie von ent-Steroiden mit der natürlich konfigurierten Steroide identisch ist, sofern keine chiralen Reagenzien verwendet werden, sind die erfindungsgemäßen ent-Steroide nach an sich bekannten Methoden aus der Chemie der natürlich konfigurierten Steroide zugänglich. So erhält man ent-Estron bzw. ent-Estradiol analog zu den natürlichen Hormonen aus totalsynthetisch hergestelltem ent-Estradiol-3-methylether durch Oxidation, Etherspaltung und Reduktion (J. Med. Chem. 10, 199–202 (1967)). 60

ent-Estriol wird in Anlehnung an das Verfahren zur Herstellung von Estriol (J. Am. Chem. Soc. 76, 2943 (1954)) aus ent-Estron synthetisiert.

In analoger Weise werden Steroide, denen das enantio-Gonangerüst zugrunde liegt, und die zusätzliche Doppelbindungen im B-, C- und/oder D-Ring aufweisen, aus den entsprechend ungesättigten enantiomeren Steroid-Zwischenprodukten gewonnen. 65

Die Einführung variabler Substituenten in die Ringe B, C und D des enantiomeren Gonangerüsts erfolgt nach der gleichen chemischen Lehre, mit der die entsprechenden Gonanderivate hergestellt werden (siehe unter anderem: Steroide, L. F. Fieser, M. Fieser, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1961; Organic Reactions in Steroid Chemistry, J. Fried,

J. A. Edwards, Van Nostrand Reinhold Company, New York, Cincinnati, Toronto, London, Melbourne, 1972; Medicinal Chemistry of Steroids, F. J. Zeelen, Elsevier, Amsterdam, Oxford, New York, Tokyo, 1990). Das betrifft beispielsweise die Einführung von Substituenten, wie Hydroxyl- oder Alkyloxygruppen, Alkyl, Alkenyl- oder Alkynylgruppen oder Fluor in die Positionen 2, 6, 7, 11, 14, 15, 16 oder 17.

Die erfindungsgemäßen ent-Steroid-Carbonsäureester werden in Analogie zu den Estern hergestellt, die sich von natürlichen Steroidwirkstoffen ableiten (siehe z. B. Pharmazeutische Wirkstoffe, Synthesen, Patente, Anwendungen; A. Kleemann, J. Engel, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1978. Arzneimittel, Fortschritte 1972 bis 1985; A. Kleemann, E. Lindner, J. Engel (Hrsg.), VCH 1987, S. 773–814).

Die erfindungsgemäßen ent-Steroid-Sulfamate sind in an sich bekannter Weise aus den entsprechenden ent-Steroiden durch Veresterung mit Sulfamoylchloriden in Gegenwart einer Base zugänglich (Z. Chem. 15, 270–272 (1975); Steroids 61, 710–717 (1996)).

Nachfolgende Acylierung der Sulfamidgruppe führt zu den erfindungsgemäßen entsteroidalen (N-Acyl)sulfamaten, für die bereits in der natürlich konfigurierten Reihe pharmakokinetische Vorteile nachgewiesen wurden (vgl. DE 195 40 233 A1).

Die regioselektive Veresterung von polyhydroxylierten Steroiden mit N-substituierten und N-unsubstituierten Sulfamoylchloriden erfolgt nach partiellem Schutz derjenigen Hydroxylgruppen, die unverestert bleiben sollen. Als Schutzgruppen mit hierfür geeigneter selektiver Reaktivität haben sich Silylether erwiesen, da diese unter den Bedingungen der Sulfamatbildung stabil sind und die Sulfamatgruppe intakt bleibt, wenn die Silylether zur Regenerierung der restlichen im Molekül noch enthaltenen Hydroxylgruppe wieder abgespalten werden (Steroids 61, 710–717 (1996)).

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Sulfamate mit einer oder mehreren zusätzlichen Hydroxylgruppen im Molekül ist auch dadurch möglich, daß man von geeigneten Hydroxy-Steroidketonen ausgeht. Zunächst werden, je nach Zielstellung, eine oder mehrere vorhandene Hydroxylgruppen einer Sulfamoylierung unterworfen. Dann können die Sulfamatgruppen gegebenenfalls mit einem gewünschten Acylchlorid in Gegenwart einer Base in die betreffenden (N-Acyl)sulfamate überführt werden. Die nunmehr vorliegenden Oxosulfamate oder Oxo-(N-acyl)sulfamate werden dann durch Reduktion in die entsprechenden Hydroxysulfamate bzw. Hydroxy-(N-acyl)sulfamate umgewandelt (Steroids 61, 710–717 (1996)).

Als geeignete Reduktionsmittel haben sich Natriumborhydrid und der Boran-Dimethylsulfid-Komplex erwiesen. Ein Beispiel für diese Vorgehensweise ist, wie in den Beispielen 16, 26 und 27 beschrieben, die Herstellung von ent-Estradiol-3-(N-Acetyl bzw. Propionyl)sulfamat.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden wie in den Beispielen beschrieben hergestellt. Durch analoge Vorgehensweise unter Verwendung homologer Reagenzien zu den in den Beispielen beschriebenen Reagenzien lassen sich weitere Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten.

Veretherung und/oder Veresterung freier Hydroxygruppen erfolgt nach dem Fachmann gängigen Methoden.

Beispiele

Beispiel 1

ent-Estriol

Zu einer auf 0°C abgekühlten Lösung von ent-3,16 $\alpha$ -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)trien-17-on (EP 33 561 A1) (0,508 g) in Methanol (50 ml) wurde innerhalb von 5 Minuten Natriumborhydrid (0,508 g) unter Rühren zugegeben. Man ließ das Gemisch noch 1 Stunde bei 0°C rühren, dann gab man vorsichtig tropfenweise Essigsäure bis zum pH 6 zu. Anschließend destillierte man die Lösung im Vakuumrotationsverdampfer (VRV) vollständig ein. Der Rückstand wurde mit Wasser ausgezogen, getrocknet und aus Ethylacetat umkristallisiert, wobei man ent-Estriol vom Fp. 275–280°C erhielt.

Beispiel 2

ent-Estra 1,3,5(10)-trien-3,16 $\alpha$ -triol

Zu einer auf +8°C gerührten Lösung von ent-3-Methoxy-1,3,5(10),16-estratetraen (1,0 g) in Dimethylsulfoxid (38 ml) und Wasser (3,5 ml) wurde N-Bromsuccinimid (0,815 g) portionsweise zugegeben. Nach 30 Minuten wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im VRV eingeeengt. Den Rückstand (ent-17 $\alpha$ -Brom-3-methoxy-1,3,5(10)-estra-1,3,5(10)-trien-16 $\beta$ -ol) löste man in Ethanol (29 ml). Zu der Lösung gab man Hydrazinhydrat (80%ig, 2,6 ml) und Raney-Nickel. Das Gemisch wurde 6 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann filtrierte man vom Raney-Nickel ab und engte das Filtrat im VRV zur Trockene ein. Der Rückstand wurde mehrfach mit siedendem Benzen extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden im VRV eingeeengt. Durch Umkristallisation des Rückstandes aus n-Hexan erhielt man ent-3-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-16 $\beta$ -ol. Eine Lösung aus Diethyl-azodicarboxylat (1,12 ml) und wasserfreiem Benzen (3,5 ml) wurde bei Raumtemperatur tropfenweise zu einer gerührten Mischung aus Benzen (14 ml), Essigsäure (0,4 ml), Triphenylphosphan (1,83 g) und ent-3-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-16 $\beta$ -ol (1,0 g) gegeben. Nach 1 Stunde filtrierte man vom Niederschlag ab und engte das Filtrat im VRV ein. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert (Eluent: Benzen), wobei man ent-3-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ -yl-acetat erhielt, dessen Hydrolyse mit Kaliumhydroxid (0,209 g) in Methanol (7 ml) ent-3-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ -ol ergab. Reduktive Etherspaltung mit Diisobutylaluminiumhydrid (3,9 ml) in siedendem Toluol (7,8 ml) führte zur Titelverbindung, Fp. 222–226°C (aus Methanol).

# DE 199 17 930 A 1

ent-Estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diole mit zusätzlichen Doppelbindungen

## Beispiel 3

ent-3-Methoxy-estra-1,3,5(10),8,14-pentaen-17 $\alpha$ -ol

14 $\alpha$ -Hydroxy-3-methoxy-8,14-seco-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-on (50 g) wurde in der Siedehitze in Methanol (200 ml) gelöst. Nach Erhalt einer klaren Lösung wurde konzentrierte Salzsäure (5 ml) zugetropft und weitere 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Anschließend fällte man das Produkt mit Wasser aus. Fp. 75–77°C.

## Beispiel 4

ent-3-Methoxy-1,3,5(10),8-tetraen-17 $\alpha$ -ol

ent-3-Methoxy-estra-1,3,5(10),8,14-pentaen-17 $\alpha$ -ol (10 g) wurde in einem Tetrahydrofuran/Methanol-Gemisch (70 : 30, v/v, 75 ml) gelöst. Unter Argonbegasung gab man dazu Raney-Nickel (wasserfeucht, 2,20 g). Dann wurde mit Wasserstoff drucklos hydriert. Anschließend wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im VRV auf 55 ml eingengt, wobei das Produkt auskristallisierte; Fp. 105–115°C.

## Beispiel 5

ent-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 $\beta$ -diol

Zu einer Lösung von ent-Estradioldiacetat (10 g) in Dichlormethan (200 ml) wurden Wasser (200 ml), Natriumhydrogencarbonat (64 g), Aceton (177 ml) und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (0,1 g) gegeben. Die Suspension kühlte man auf +12°C ab, und dann gab man Oxon (133 g) portionsweise innerhalb von 2,5 Stunden zu, wobei intensiv gerührt wurde. Das Rühren setzte man noch 3,5 Stunden bei +15°C bis +20°C fort. Dann wurde das Gemisch filtriert und die abgetrennte organische Phase im VRV eingengt. Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Toluol/Ethylacetat 10 : 1 (v/v) und Kristallisation aus Methanol ergab ent-9-Hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diyl-diacetat. ent-9-Hydroxyverbindung (10 g) löste man in Dichlormethan (200 ml). Die Lösung wurde auf –20°C abgekühlt und 2 Stunden lang mit wäßriger Schwefelsäure (70%ig, 1 ml) intensiv gerührt. Dann gab man gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung bis zur Neutralität hinzu, trennte die organische Phase ab, trocknete mit wasserfreiem Natriumsulfat und engte im VRV ein. Den Rückstand behandelte man mit Kaliumhydroxid (6,65 g) in methanolischer Lösung (133 ml) 4 Stunden lang bei 40°C. Anschließend wurde der überwiegende Teil des Methanols im VRV abdestilliert und die Titelverbindung mit Wasser gefällt. Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisation aus Methanol; Fp. 186–191°C.

## Beispiel 6

ent-estra-1,3,5(10),6-tetraen-3,17-diol

Zu einer gerührten, auf –20°C abgekühlten Suspension von Chrom-VI-oxid (112,4 g) in Dichlormethan (845 ml) wurde portionsweise 3,5-Dimethylpyrazol (107,9 g) zugegeben. Nach weiterem 15minütigen Rühren gab man eine Lösung von ent-17 $\alpha$ -Estradioldiacetat (20 g) in Dichlormethan (150 ml) hinzu. Man ließ unter Rühren weitere 4,5 Stunden bei –20°C reagieren. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von wäßriger Natriumhydroxidlösung (5 N, 460 ml) beendet. Man trennte die Phasen voneinander ab, extrahierte die wäßrige Phase erschöpfend mit Dichlormethan nach, vereinigte die organischen Lösungen, wusch diese nacheinander mit Wasser, verdünnter Salzsäure, gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und Wasser, trocknete mit wasserfreiem Natriumsulfat und engte im VRV weitestgehend ein. Den Rückstand kristallisierte man mit Aceton. Die erhaltene Substanz wurde anschließend an einer Kieselgelsäule mit Toluol/Ethylacetat/Dichlormethan 6 : 3 : 1 (v/v/v) weiter chromatographisch aufgereinigt, wobei man ent-6-Oxo-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\alpha$ -diyl-diacetat erhielt. Diese Verbindung (4 g) unterwarf man bei 60°C der Hydrolyse mit Kaliumcarbonat (11,2 g) in einem Gemisch aus Methanol (160 ml) und Wasser (28 ml). Nach Aufarbeitung erhielt man ent-3,17 $\alpha$ -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-6-on. Durch Reduktion dieser Verbindung (2 g) mit Natriumborhydrid (1,3 g) in einem Gemisch aus Methanol (25 ml) und Tetrahydrofuran (20 ml) erhielt man ent-Estra-1,3,5(10)-3,6 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -triol. Das Triol (1,03 g) wurde in Dimethylsulfoxid (6 ml) gelöst und die Lösung 3 Stunden lang auf 180°C erwärmt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde auf Eis gegossen. Der entstandene Niederschlag, der aus der Titelverbindung bestand, wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet; Fp. 222°C.

## Etherspaltung von ent-3-Methoxyestratetraen- und 3-Methoxyestrapentaen-Steroiden

Eine Lösung aus ent-3-Methoxyestratetraen-17-ol oder ent-3-Methoxyestrapentaen-17-ol (jeweils 1 g), Toluol (10 ml) und Diisobutylaluminiumhydrid (5 ml) wurde 3 Stunden lang am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Danach kühlte man die Reaktionslösung auf –5°C ab und zersetzte das überschüssige Diisobutylaluminiumhydrid mit Ethanol. Nach anschließender vorsichtiger Zugabe von Wasser und verdünnter wäßriger Salzsäure wurde die organische Phase abgetrennt, neutral gewaschen, getrocknet und im VRV zur Trockene eingengt. Kristallisation, gegebenenfalls nach vorheriger Flash-Chromatographie, ergab beispielhaft folgende erfindungsgemäße Verbindungen:

## Beispiele 7–14

ent-Estra-1,3,5(10),8-tetraen-3,17 $\beta$ -diol, Fp. 130–2°C;  
 ent-Estra-1,3,5(10),8-tetraen-3,17 $\alpha$ -diol, amorph;  
 5 ent-Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,17 $\beta$ -diol, Fp. 170–176°C;  
 ent-Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,17 $\alpha$ -diol, Fp. 200°C;  
 ent-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,17 $\beta$ -diol, Fp. 241°C;  
 ent-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3, 17 $\alpha$ -diol, Fp. 212–215°C;  
 ent-estra-1,3,5(10),8,14-pentaen-3,17 $\beta$ -diol, Öl.

10

ent-Gona-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat und -(N-methyl)sulfamat

Zu einer Lösung von Gona-1,3,5(10)-trien-3-ol (1 mmol) und 2,6-Di-tert.butyl-pyridin (3 mmol) in Dichlormethan (16 ml) gab man unter Rühren tropfenweise Sulfamoylchlorid oder N-Methylsulfamoylchlorid (jeweils 6 mmol) zu.  
 15 Nach 30 Minuten wurde die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im VRV zur Trockene eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie gereinigt. Weitere gegebenenfalls notwendige Reaktionsschritte, wie Abspaltung von Schutzgruppen oder Reduktion einer 17-Oxogruppe schlossen sich an. Abschließende Flash-Chromatographie und Umkristallisation aus Aceton/n-Hexan ergaben die nachfolgenden ent-Sulfamate:

20

## Beispiele 15–23

ent-Estriol-3-sulfamat, Fp. 207–209°C;  
 ent-Estron-sulfamat, Fp. 200–201°C;  
 25 ent-Estradiol-3-sulfamat, Fp. 202–203°C;  
 ent-16 $\alpha$ -Hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat, amorph;  
 ent-16 $\alpha$ -Hydroxy-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat, 180–182°C;  
 ent-17 $\beta$ -Hydroxy-estra-1,3,5(10),8-tetraen-3-yl-sulfamat, amorph;  
 ent-17 $\beta$ -Hydroxy-estra-1,3,5(10),7-tetraen-3-yl-sulfamat, Fp. 199–201°C;  
 30 ent-17-Oxo-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-(N-methyl)sulfamat, Fp. 190–192°C;  
 ent-17-Oxo-18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat; 174–176°C.

ent-Gona-1,3,5(10)-trien-3-yl-(N,N-dialkyl)sulfamat

35 Zu einer Suspension aus ent-Estradiol (1 g), Dichlormethan (30 ml), N,N-Dialkylsulfamoylchlorid (10 Moläquiv.), Wasser (3 ml) und Triethylbenzylammoniumchlorid (0,24 g) ließ man unter intensivem Rühren wäßrige Natriumhydroxid-Lösung (40%, 6 ml) innerhalb von 30 Minuten zutropfen. Es wurde noch weitere 2 Stunden gerührt, danach trennte man die organische Phase ab und wusch sie nacheinander mit verd. wäßriger Salzsäure, gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser. Nach dem Trocknen der Lösung mit wasserfreiem Natriumsulfat und Einengen im  
 40 VRV wurde der Rückstand umkristallisiert:

## Beispiele 24 und 25

ent-Estradiol-3-(N,N-dimethyl)sulfamat, Fp. 204–208°C;  
 45 ent-Estradiol-3-(N,N-diethyl)sulfamat: Fp. 174–177°C.

## Beispiel 26

ent-Estradiol-3-(N-acetyl)sulfamat

50

ent-Estron-sulfamat (2,0 g) wurde in Pyridin (100 ml) gelöst. Man gab zu der Lösung Acetanhydrid (100 ml) und rührte das Gemisch 2 Stunden bei +23°C. Danach wurde mit Eis zersetzt, der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser neutral gewaschen und im Luftstrom getrocknet. Umkristallisation aus Aceton ergab ent-Estron-(N-acetyl)sulfamat; Fp. 219–222°C. Das ent-Estronderivat (1 g) wurde bei 0°C in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran (100 ml) und Methanol (100 ml) mit Natriumborhydrid (0,68 g) reduziert. Nach Neutralisation der Reaktionslösung mit Essigsäure (2 ml) wurde  
 55 im Vakuumrotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Den Rückstand nahm man in einem Gemisch aus Wasser (150 ml) und Ethylacetat (150 ml) auf. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im VRV eingengt. Den Rückstand kristallisierte man aus Aceton/n-Hexan um, wobei die Titelverbindung erhalten wurde; Fp. 194–196°C.

60

## Beispiel 27

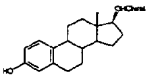
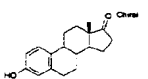
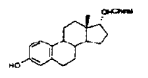
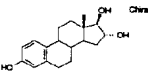
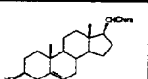
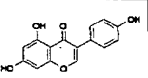
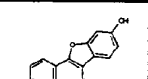
ent-Estradiol-3-(N-propionyl)sulfamat

65

Zu einer Lösung von ent-Estron-sulfamat (1,0 g) in Dichlormethan (35 ml) gab man nacheinander Triethylamin (0,4 ml), p-Dimethylaminopyridin (0,35 g) und Propionsäureanhydrid (7,4 ml). Man rührte das Reaktionsgemisch 20 Stunden bei +23°C, dann wurde mit Eis zersetzt. Die organische Phase wurde mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im VRV eingengt, wo-

bei man ent-Estron-(N-propionyl)sulfamat erhielt; Fp. 207–209°C. Reduktion dieser Verbindung analog zur Reduktion von Estron-(N-acetyl)sulfamat ergab die Titelverbindung; Fp. 199–202°C.

Tabelle 1

Estrogen	Struktur	hER $\alpha$ RBA*	hER $\beta$ RBA*	ER $\beta$ / ER $\alpha$	Rat uterus ER(RBA)	Rat prost. ER(RBA)	prost.ER/ uterusER
<b>Estradiol</b>		<b>100</b>	<b>100</b>	<b>1</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>1</b>
<b>Estron</b>		<b>60</b>	<b>37</b>	<b>0.6</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>0.8</b>
<b>17<math>\alpha</math>- Estradiol</b>		<b>58</b>	<b>11</b>	<b>0.2</b>	<b>2.4</b>	<b>1.3</b>	<b>0.5</b>
<b>Estriol</b>		<b>14</b>	<b>21</b>	<b>1.5</b>	<b>4</b>	<b>20</b>	<b>5</b>
<b>5-Androsten- -diol</b>		<b>6</b>	<b>17</b>	<b>3</b>	<b>0.1</b>	<b>5</b>	<b>50</b>
<b>Genistein</b>		<b>5</b>	<b>36</b>	<b>7</b>	<b>0.1</b>	<b>10</b>	<b>100</b>
<b>Coumestrol</b>		<b>94</b>	<b>185</b>	<b>2</b>	<b>1.3</b>	<b>24</b>	<b>18</b>

\*: zitiert aus : Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870

Tabelle 2

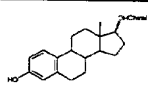
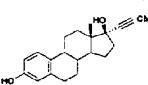
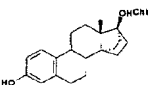
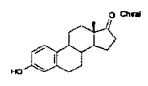
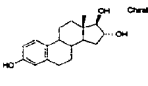
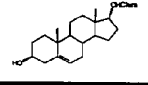
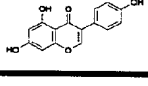
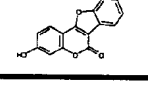
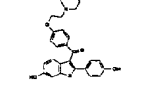
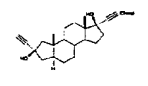
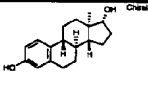
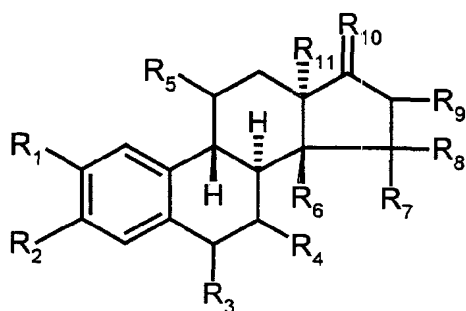
Estrogen	Struktur	hER $\alpha$ RBA*	hER $\beta$ RBA*	ER $\beta$ / ER $\alpha$	Rat uterus ER(RBA)	Rat prost. ER(RBA)	prost.ER/ uterusER
Estradiol		100	100	1	100	100	1
Ethinyl- -estradiol		111	46	0.4	345	35	0.1
Cyclotriol		36	10	0.3	50	17	0.3
Estron		7	5	0.7	3	2	0.8
Estriol		7	14	2	4	20	5
5-Androsten- -diol		1.7	10	6	0.1	5	50
Genistein		0.4	23	57	0.1	10	100
Coumestrol		23	100	4.5	1.3	24	18
Raloxifen		63	9	0.14	91	1.5	0.02
Anordiol		15	0.2	0.01	6.6	<0.01	<0.01

Tabelle 3

Verbindung	Struktur	in vitro			in vivo	
		Rezeptor- bindung	Rat Uterus	Rat Prost.	50% Knochen- -protektion	50% Uterus- -stimulation
		ER (RBA)/ ER (RBA)	ER(RBA)	ER(RBA)	[ $\mu$ g/Tier]	
ent- Estradiol		22	0,8	6,1	30	300

## Patentansprüche

1. ent-Steroide der allgemeinen Formel I



(I)

worin

$R^1$  ein Wasserstoffatom;

eine Gruppe  $R^{12}-O-$ , wobei  $R^{12}$  ein Wasserstoffatom oder einen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, der eine C-C-Doppel- oder C-C-Dreifachbindung enthalten kann;

eine Gruppe  $R^{13}SO_2-O-$ , worin  $R^{13}$  eine  $R^{14}R^{15}N$ -Gruppe ist, wobei  $R^{14}$  und  $R^{15}$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylrest, eine Gruppe  $C(O)R^{16}$ , worin  $R^{16}$  einen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, der außerdem bis zu drei Doppel- und/oder Dreifachbindungen enthalten kann, einen C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest, einen Arylrest oder eine Kombination aus diesen Strukturmerkmalen darstellt, oder, zusammen mit dem N-Atom, einen Polymethyleniminorest mit 4 bis 6 C-Atomen oder einen Morpholinorest, bedeuten;

$R^2$  eine Gruppe  $R^{12}-O-$ ,  $R^{13}SO_2-O-$  oder  $-O-C(O)R^{16}$ , mit  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  und  $R^{16}$  jeweils in der unter  $R^1$  angegebenen Bedeutung;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$  und  $R^9$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Gruppe  $R^{12}-O-$ ,  $R^{13}SO_2-O-$  oder  $-R^{16}$ , mit  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  und  $R^{16}$  jeweils in der unter  $R^1$  angegebenen Bedeutung;

$R^6$  ein  $\beta$ -ständiges Wasserstoffatom und

$R^7$  ein Wasserstoffatom

oder

$R^6$  und  $R^7$  zusammen eine  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Methylengruppe;

$R^{10}$  zwei Wasserstoffatome; zwei Halogenatome; ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom; eine Gruppe  $=CR^{17}R^{18}$ , worin  $R^{17}$  und  $R^{18}$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom darstellen; ein Wasserstoffatom und eine Gruppe  $R^{12}-O-$ ; ein Wasserstoffatom und eine Gruppe  $R^{13}SO_2-O-$ ; eine Gruppe  $R^{12}$  und eine Gruppe  $-O-C(O)R^{16}$ ; eine Gruppe  $R^{12}$  und eine Hydroxylgruppe; mit  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  und  $R^{16}$  jeweils in der unter  $R^1$  angegebenen Bedeutung; ein Sauerstoffatom;

$R^{11}$  ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe;

bedeuten und

in den Positionen 6, 7; 7, 8; 8, 9; 9, 11; 11, 12; 8, 14; 14, 15; 15, 16 sowie 16, 17 eine oder mehrere Doppelbindungen vorhanden sein können,

ausgenommen der Verbindungen ent-Estradiol, ent-Estradiol-3-acetat, ent-Estradiol-17-acetat, ent-Estradiol-diacetat, ent-Estron, ent-Estron-acetat, ent-Estradiol-3-benzoat, ent-17 $\alpha$ -Ethinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol, ent-17 $\alpha$ -Ethinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diyl-diacetat, ent-3-Hydroxy-estra-1,3,5(10),7-tetraen-17-on, ent-3-Hydroxy-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-on, ent-16 $\beta$ -Brom-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, die sich vom ent-13-Alkylgonan ableiten.

3. 13-Alkylgonane nach Anspruch 2, die eine oder mehrere Doppelbindungen im Steroidgerüst aufweisen.

4. 13-Alkylgonane nach Anspruch 3 mit aromatischem A-Ring.

5. Alkylgonane nach Anspruch 4 mit einer oder mehreren weiteren Doppelbindungen in den Ringen B, C, D des Steroidgerüsts.

6. 13-Alkylgonane nach Anspruch 4, worin  $R^2$  eine Hydroxylgruppe ist.

7. ent-13-Alkylgona-1,3,5(10)-trien-3-ole nach Anspruch 6, worin  $R^{10}$  ein Wasserstoffatom und eine Hydroxylgruppe bedeuten.

8. ent-13-Alkylgona-1,3,5(10)-trien-3-ole nach Anspruch 6, worin  $R^9$  eine Hydroxylgruppe bedeutet.

9. ent-13-Alkylgona-1,3,5(10)-trien-3-ole nach Anspruch 6, worin  $R^9$  für eine Hydroxylgruppe und  $R^{10}$  für ein Wasserstoffatom und eine Hydroxylgruppe stehen.

10. ent-13-Alkylgona-1,3,5(10)-trien-3-ole nach Anspruch 6, worin  $R^{10}$  für ein Sauerstoffatom steht.

11. ent-13-Alkylgona-1,3,5(10)-trien-3-ole nach Anspruch 8, worin  $R^{10}$  für ein Sauerstoffatom steht.

12. ent-Steroide nach Anspruch 2, worin  $R^{11}$  eine Methylgruppe ist.

13. ent-Steroide nach Anspruch 2, worin  $R^{11}$  eine Ethylgruppe ist.

14. Verbindungen der allgemeinen Formel I

ent-Estriol

ent-Estriol-3-sulfamat

ent-Estriol-3-(N-acetyl)sulfamat

ent-Estriol-3,16,17-tripropionat

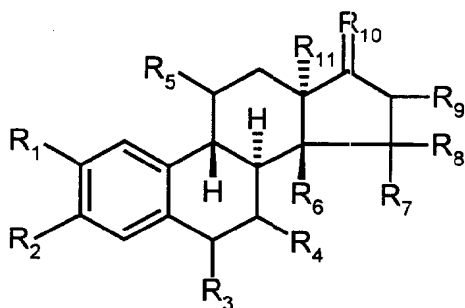
ent-Estron-3-sulfamat

ent-Estron-3-(N-acetyl)sulfamat

ent-Estradiol-3-sulfamat

ent-Estfadiol-3,17-disulfamat  
 ent-Estradiol-3-(N-acetyl)sulfamat  
 ent-Estradiol-3,17-bis-(N-acetyl)sulfamat  
 ent-Estron-(N-propionyl)sulfamat  
 ent-Estradiol-3-(N,N-dimethyl)sulfamat  
 ent-Estradiol-3-(N,N-diethyl)sulfamat  
 ent-Estradiol-3-pyrrolidinosulfonat  
 ent-Estradiol-17-valerianat  
 ent-Estradiol-17-decanoat  
 ent-3,17 $\beta$ -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-2-yl-sulfamat  
 ent-16 $\alpha$ -Hydroxy-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat  
 ent-3,16 $\alpha$ -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on  
 ent-16 $\alpha$ -Hydroxy-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on  
 ent-Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 $\alpha$ -diol  
 ent-3-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol  
 ent-2-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol  
 ent-17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-(N-acetyl)sulfamat  
 ent-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol  
 ent-14 $\beta$ ,15 $\beta$ -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol  
 ent-14 $\beta$ ,15 $\alpha$ -Methylen-estra-1,3,5(10),8-tetraen-3,17 $\alpha$ -diol  
 ent-17 $\alpha$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),8-tetraen-3-yl-(N-acetyl)sulfamat  
 ent-14 $\beta$ ,15 $\beta$ -Methylen-estra-1,3,5(10),8-tetraen-3,17 $\beta$ -diol  
 ent-16 $\alpha$ -Hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat  
 ent-16 $\alpha$ -Hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-benzoat  
 ent-3-Hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\alpha$ -yl-undecanoat  
 ent-17 $\beta$ -Hydroxy-estra-1,3,5(10),8-tetraen-3-yl-sulfamat  
 ent-17 $\beta$ -Hydroxy-estra-1,3,5(10),8-tetraen-3-yl-(N-butyryl)sulfamat  
 ent-Estra-1,3,5(10),8-tetraen-3,17 $\alpha$ -diol  
 ent-Estra-1,3,5(10),8-tetraen-3,17 $\beta$ -diol  
 ent-Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 $\beta$ -diol  
 ent-Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,17 $\beta$ -diol  
 ent-Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,17 $\alpha$ -diol  
 ent-17 $\beta$ -Hydroxy-estra-1,3,5(10),7-tetraen-3-yl-sulfamat  
 ent-Estra-1,3,5(10),6-tetraen-3,17 $\beta$ -diol  
 ent-Estra-1,3,5(10),6,8-tetraen-3,17 $\beta$ -diol  
 ent-Estra-1,3,5(10),6,8-tetraen-3,17 $\alpha$ -diol  
 ent-Estra-1,3,5(10),8,14-pentaen-3,17 $\beta$ -diol-3-butyrat  
 ent-Estra-1,3,5(10),8,14-pentaen-3,17 $\alpha$ -diol.

15. Verwendung von ent-Steroiden der allgemeinen Formel I



(I)

worin

$R^1$  ein Wasserstoffatom;

eine Gruppe  $R^{12}$ -O-, wobei  $R^{12}$  ein Wasserstoffatom oder einen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, der eine C-C-Doppel- oder C-C-Dreifachbindung enthalten kann;

eine Gruppe  $R^{13}SO_2$ -O-, worin  $R^{13}$  eine  $R^{14}R^{15}N$ -Gruppe ist, wobei  $R^{14}$  und  $R^{15}$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen  $C_1$ - $C_5$ -Alkylrest, eine Gruppe  $C(O)R^{16}$ , worin  $R^{16}$  einen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, der außerdem bis zu drei Doppel- und/oder Dreifachbindungen enthalten kann, einen  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylrest, einen Arylrest oder eine Kombination aus diesen Strukturmerkmalen darstellt, oder, zusammen mit dem N-Atom, einen Polymethyleniminorest mit 4 bis 6 C-Atomen oder einen Morpholinorest, bedeuten;

$R^2$  eine Gruppe  $R^{12}$ -O-,  $R^{13}SO_2$ -O- oder  $O-C(O)R^{16}$ , mit  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  und  $R^{16}$  jeweils in der unter  $R^1$  angegebenen Bedeutung;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$  und  $R^9$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Gruppe  $R^{12}$ -O-,  $R^{13}SO_2$ -O- oder  $-R^{16}$ , mit  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  und  $R^{16}$  jeweils in der unter  $R^1$  angegebenen Bedeutung;

$R^6$  ein  $\beta$ -ständiges Wasserstoffatom und



$R^7$  ein Wasserstoffatom  
 oder  
 $R^6$  und  $R^7$  zusammen eine  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Methylengruppe;  
 $R^{10}$  zwei Wasserstoffatome; zwei Halogenatome; ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom; eine Gruppe  $=CR^{17}R^{18}$ , worin  $R^{17}$  und  $R^{18}$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom darstellen; ein 5  
 Wasserstoffatom und eine Gruppe  $R^{12}-O$ ; ein Wasserstoffatom und eine Gruppe  $R^{13}SO_2-O$ ; eine Gruppe  $R^{12}$  und eine Gruppe  $-O-C(O)R^{16}$ ; eine Gruppe  $R^{12}$  und eine Hydroxylgruppe; mit  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  und  $R^{16}$  jeweils in der unter  $R^1$  angegebenen Bedeutung; ein Sauerstoffatom;  
 $R^{11}$  ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe;  
 bedeuten und 10  
 in den Positionen 6, 7; 7, 8; 8, 9; 9, 11; 11, 12; 8, 14; 14, 15; 15, 16 sowie 16, 17 eine oder mehrere Doppelbindungen vorhanden sein können,  
 zur Behandlung estrogendefizienz-bedingter Krankheiten und Zustände bei der Frau und beim Mann.  
 16. Verwendung von Steroiden nach Anspruch 15, die sich vom ent-13-Alkylgonan ableiten.  
 17. Verwendung von 13-Alkylgonanen nach Anspruch 16, die eine oder mehrere Doppelbindungen im Steroidgerüst aufweisen. 15  
 18. Verwendung von 13-Alkylgonanen nach Anspruch 3 mit aromatischem A-Ring.  
 19. Verwendung von Alkylgonanen nach Anspruch 18 mit einer oder mehreren weiteren Doppelbindungen in den Ringen B, C, D des Steroidgerüsts.  
 20. Verwendung von 13-Alkylgonanen nach Anspruch 18, worin  $R^2$  eine Hydroxygruppe ist. 20  
 21. Verwendung von ent-13-Alkylgona-1,3,5(10)-trien-3-olen nach Anspruch 20, worin  $R^{10}$  ein Wasserstoffatom und eine Hydroxylgruppe bedeuten.  
 22. Verwendung von ent-13-Alkylgona-1,3,5(10)-trien-3-olen nach Anspruch 20, worin  $R^9$  eine Hydroxylgruppe bedeutet.  
 23. Verwendung von ent-13-Alkylgona-1,3,5(10)-trien-3-olen nach Anspruch 20, worin  $R^9$  für eine Hydroxylgruppe und  $R^{10}$  für ein Wasserstoffatom und eine Hydroxylgruppe stehen. 25  
 24. Verwendung von ent-13-Alkylgona-1,3,5(10)-trien-3-olen nach Anspruch 20, worin  $R^{10}$  für ein Sauerstoffatom steht.  
 25. Verwendung von ent-13-Alkylgona-1,3,5(10)-trien-3-olen nach Anspruch 22, worin  $R^{10}$  für ein Sauerstoffatom steht. 30  
 26. Verwendung von ent-Steroiden nach Anspruch 16, worin  $R^{11}$  eine Methylgruppe ist.  
 27. Verwendung von ent-Steroiden nach Anspruch 16, worin  $R^{11}$  eine Ethylgruppe ist.  
 28. Verwendung der nachstehenden ent-Steroide nach Anspruch 15  
 ent-Estriol  
 ent-Estriol-3-sulfamat 35  
 ent-Estriol-3-(N-acetyl)sulfamat  
 ent-Estriol-3,16,17-tripropionat  
 ent-Estron-3-sulfamat  
 ent-Estron-3-(N-acetyl)sulfamat  
 ent-Estradiol-3-sulfamat 40  
 ent-Estradiol-3,17-disulfamat  
 ent-Estradiol-3-(N-acetyl)sulfamat  
 ent-Estradiol-3,17-bis-(N-acetyl)sulfamat  
 ent-Estron-(N-propionyl)sulfamat  
 ent-Estradiol-3-(N,N-dimethyl)sulfamat 45  
 ent-Estradiol-3-(N,N-diethyl)sulfamat  
 ent-Estradiol-3-pyrrolidinosulfonat  
 ent-Estradiol-17-valerianat  
 ent-Estradiol-17-decanoat  
 ent-3,17 $\beta$ -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-2-yl-sulfamat 50  
 ent-16 $\alpha$ -Hydroxy-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat  
 ent-3,16 $\alpha$ -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on  
 ent-16 $\alpha$ -Hydroxy-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on  
 ent-Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 $\alpha$ -diol  
 ent-3-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol 55  
 ent-2-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol  
 ent-17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-(N-acetyl)sulfamat  
 ent-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol  
 ent-14 $\beta$ ,15 $\beta$ -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol  
 ent-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -Methylen-estra-1,3,5(10),8-tetraen-3,17 $\alpha$ -diol 60  
 ent-17 $\alpha$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),8-tetraen-3-yl-(N-acetyl)sulfamat  
 ent-14 $\beta$ ,15 $\beta$ -Methylen-estra-1,3,5(10),8-tetraen-3,17 $\beta$ -diol  
 ent-16 $\alpha$ -Hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat  
 ent-16 $\alpha$ -Hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-benzoat  
 ent-3-Hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\alpha$ -yl-undecanoat 65  
 ent-17 $\beta$ -Hydroxy-estra-1,3,5(10),8-tetraen-3-yl-sulfamat  
 ent-17 $\beta$ -Hydroxy-estra-1,3,5(10),8-tetraen-3-yl-(N-butyryl)sulfamat  
 ent-Estra-1,3,5(10),8-tetraen-3,17 $\alpha$ -diol

- ent-Estra-1,3,5(10),8-tetraen-3,17 $\beta$ -diol  
ent-Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 $\beta$ -diol  
ent-Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,17 $\beta$ -diol  
ent-Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,17 $\alpha$ -diol  
5 ent-17 $\beta$ -Hydroxy-estra-1,3,5(10),7-tetraen-3-yl-sulfamat  
ent-Estra-1,3,5(10),6-tetraen-3,17 $\beta$ -diol  
ent-Estra-1,3,5(10),6,8-tetraen-3,17 $\beta$ -diol  
ent-Estra-1,3,5(10),6,8-tetraen-3,17 $\alpha$ -diol  
ent-Estra-1,3,5(10),8,14-pentaen-3,17 $\beta$ -diol-3-butyrat  
10 ent-Estra-1,3,5(10),8,14-pentaen-3,17 $\alpha$ -diol.  
ent-Estradiol  
ent-Estradiol-3-acetat  
ent-Estradiol-17-acetat  
ent-Estradiol-diacetat  
15 ent-Estron  
ent-Estron-acetat  
ent-Estradiol-3-benzoat  
ent-17 $\alpha$ -Ethinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diyl-diacetat  
ent-17 $\alpha$ -Ethinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diyl-diacetat  
20 ent-3-Hydroxy-estra-1,3,5(10),7-tetraen-17-on  
ent-3-Hydroxy-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-on  
ent-16 $\beta$ -Brom-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on.  
29. Verwendung nach Anspruch 15 zur Behandlung von peri- und postmenopausalen Beschwerden.  
30. Verwendung nach Anspruch 15 zur Behandlung von peri- und postandropausalen Beschwerden.  
25 31. Verwendung nach Anspruch 29 zur Vorbeugung gegen und Behandlung von Hitzewallungen, Schlafstörungen, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Inkontinenz, Vaginalatrophie und hormondefizienzbedingter Gemüts-  
erkrankungen.  
32. Verwendung nach Anspruch 31 zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen im Urogenitaltrakt.  
33. Verwendung nach Anspruch 15 zur Vorbeugung und Therapie von Magen- und Darmerkrankungen.  
30 34. Verwendung nach Anspruch 33 zur Vorbeugung und Therapie von Ulcera und hämorrhagischen Diathesen im  
Magendarmtrakt.  
35. Verwendung nach Anspruch 34 zur Vorbeugung und Therapie von Neoplasien.  
36. Verwendung nach Anspruch 15 für die in-vitro Behandlung der männlichen Infertilität.  
37. Verwendung nach Anspruch 15 für die in-vivo Behandlung der männlichen Infertilität.  
35 38. Verwendung nach Anspruch 15 für die in-vitro Behandlung der weiblichen Infertilität.  
39. Verwendung nach Anspruch 15 für die in-vivo Behandlung der weiblichen Infertilität.  
40. Verwendung nach Anspruch 15 für die Hormonersatz-Therapie (HRT).  
41. Verwendung nach Anspruch 15 für die Therapie von hormondefizienzbedingten Beschwerden bei chirurgisch,  
medikamentös oder anders bedingter ovarieller Dysfunktion.  
40 42. Verwendung nach Anspruch 15 zur Prophylaxe und Therapie eines hormondefizienzbedingten Knochenmasse-  
verlustes.  
43. Verwendung nach Anspruch 42 zur Prophylaxe und Therapie der Osteoporose.  
44. Verwendung nach Anspruch 15 zur Vorbeugung gegen und Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.  
45. Verwendung nach Anspruch 15 zur Vorbeugung gegen und Behandlung von Gefäßerkrankungen.  
45 46. Verwendung nach Anspruch 45 zur Vorbeugung gegen und Behandlung von Atherosklerose.  
47. Verwendung nach Anspruch 45 zur Vorbeugung und Behandlung neointimaler Hyperplasien.  
48. Verwendung nach Anspruch 15 zur Vorbeugung und Behandlung hormondefizienzbedingter neurodegenerati-  
ver Erkrankungen.  
49. Verwendung nach Anspruch 15 zur Vorbeugung und Behandlung der Alzheimerschen Krankheit sowie hor-  
mondefizienzbedingter Beeinträchtigung von Gedächtnis- und Lernfähigkeit.  
50 50. Verwendung nach Anspruch 15 zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen und Erkrankungen des Im-  
munsystems.  
51. Verwendung nach Anspruch 15 zur Vorbeugung und Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH).  
52. Verwendung des Strukturteils (8 $\alpha$ -, 9 $\beta$ -, 10 $\alpha$ -, 13 $\alpha$ -, 14 $\beta$ -)-Gonan als Bestandteil der Gesamtstruktur von Ver-  
bindungen, die eine Dissoziation zugunsten ihrer estrogenen Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus auf-  
weisen.  
55 53. Pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1  
bis 14 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

60

65